

**NITROSOUREA DERIVATIVE OF GENTIANOSE**

**Patent number:** JP57080396  
**Publication date:** 1982-05-19  
**Inventor:** SUAMI TETSUO; others: 01  
**Applicant:** NISSHIN SEITO KK; others: 01  
**Classification:**  
**International:** C07H13/12  
**European:**  
**Application number:** JP19800155444 19801105  
**Priority number(s):**

**Abstract of JP57080396**

**NEW MATERIAL:**A compound expressed by formula I (R is H or acyl).

**EXAMPLE:**2"-[[[(2-Chloroethyl)nitrosoamino]carbonyl]amino]-2"-deoxygentianose.

**USE:**An antileukemic agent and antitumor agent having very little side effects, e.g. pancreatic atrophy.

**PROCESS:**1',2,3,3',4,4',6'-Hepta-O-acetylsucrose is reacted with a 3,4,6-tri-O-acetyl-2-(benzyloxycarbonyl)amino-2-deoxy-alpha-D-glucopyranosyl bromide, and the resultant product is deacetylated and catalytically reduced with palladium black, etc. to give a ureido derivative of gentianose expressed by formula II, which is then nitrosated with sodium nitrite to afford the compound expressed by formula I.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-80396

⑪ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 H 13/12  
// A 61 K 31/70

識別記号  
ADU  
ADV

庁内整理番号  
7252-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)5月19日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ ゲンチアノースニトロソ尿素誘導体

東久留米市南沢1丁目1番13号

⑯ 特 願 昭55-155444

⑰ 出 願 人 日新製糖株式会社

⑱ 出 願 昭55(1980)11月5日

東京都中央区日本橋蛸殻町1丁目24番8号

⑲ 発 明 者 須網哲夫

⑰ 出 願 人 須網哲夫

武蔵野市中町3丁目5番8号

武蔵野市中町3丁目5番8号

⑲ 発 明 者 伊藤祐四

⑱ 代 理 人 弁理士 鈴江武彦 外2名

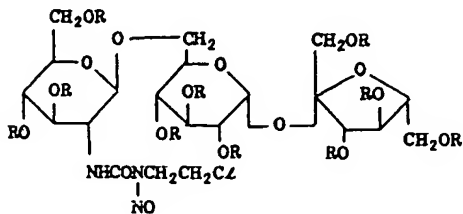
明 細 書

1. 発明の名称

ゲンチアノースニトロソ尿素誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、Rは水素原子又はアシル基)

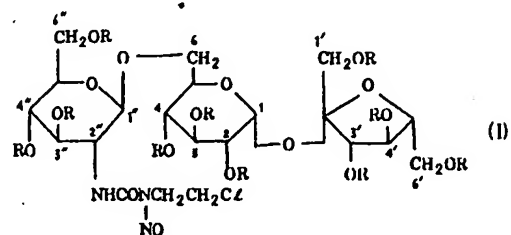
で示されるゲンチアノースニトロソ尿素誘導体。

(2) Rが全て水素原子である特許請求の範囲  
第1項記載のゲンチアノースニトロソ尿素誘導体。

(3) Rが全てアセチル基である特許請求の範囲  
第1項記載のゲンチアノースニトロソ尿素誘導体。

3. 発明の詳細な説明

この発明は一般式

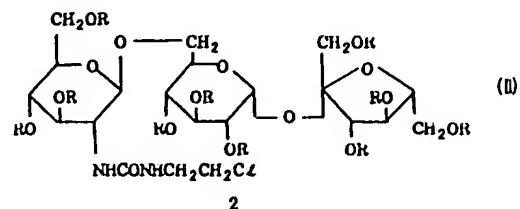


(式中、Rは水素原子又はアシル基)

で示される新規なゲンチアノースニトロソ尿素誘導体に関する。

本発明の化合物は優れた抗白血病、抗腫瘍作用を有しながら脾臓萎縮などの副作用が極めて少ない化合物であって医薬品としての用途を有する。

本発明の化合物は次の一般式



(式中、Rは前記一般式(I)と同じ意味を有する。)

で表わされるゲンチアノースウレイド誘導体をニトロソ化することにより製造することができる。ニトロソ化剤としては公知のアルカリ金属亜硝酸塩、三酸化窒素、四酸化窒素、塩化ニトロシル等が使用できる。なお、アルカリ金属亜硝酸塩としては亜硝酸ナトリウム又は亜硝酸カリウムが好ましい。

反応溶媒としてはアセトン、メタノール、酢酸エチル、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒、や酸、酢酸等の有機酸、またはその水溶液あるいは塩酸等の鉱酸の水溶液を用いることができる。反応は通常 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $30^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。反応終了後、必要に応じて、溶媒除去、結晶化、カラムクロマトグラフィー、イオン交換樹脂等の公知の分離精製操作によって、目的化合物(I)を得ることができる。

ここで本発明によって得られた化合物の抗白血病作用を示す動物実験結果を下記表に示す。

3

表(動物実験結果)

| 供試化合物    | 投与量(mg/kg) | 平均生存日数 <sup>※1</sup> | 延命数 <sup>※2</sup> | 60日生存マウス数 |
|----------|------------|----------------------|-------------------|-----------|
| 化合物A     | 100        | >60                  | >757              | 4/4       |
|          | 50         | >44                  | >528              | 2/4       |
|          | 30         | 12.5                 | 79                | 0/4       |
|          | 20         | 13                   | 86                | 0/4       |
| 化合物B     | 100        | 9                    | 29                | 0/4       |
|          | 50         | 9.5                  | 36                | 0/4       |
|          | 30         | 11                   | 57                | 0/4       |
| 対照(生食塩水) |            | 7                    | 0                 | 0/4       |

但し、上表において

※1 平均生存日数はMSD(Median Survival days)で示されており、

※2 延命数 =  $\frac{\text{処置群の平均生存日数} - \text{対照群の平均生存日数}}{\text{対照群の平均生存日数}} \times 100$  で計算された。

5

## [動物実験]

### 供試動物:

CDF<sub>1</sub>マウス(6週令, 体重 $24 \pm 2$ g, 1群オス4匹)

### 供試化合物:

化合物A 2'-[[[(2-クロロエチル)ニトロソアミノ]カルボニル]アミノ]-2'-デオキシゲンチアノース

化合物B デカ-O-アセチル-2'-[[[(2-クロロエチル)ニトロソアミノ]カルボニル]アミノ]-2'-デオキシゲンチアノース

### 実験方法:

リンホイド・ロイケミアL1210細胞 $1 \times 10^5$ 個/マウスをマウスの腹腔内に移植、24時間後に供試化合物を腹腔内に投与し、60日間観察

### 実験結果:

マウスの平均生存日数、延命率、60日生存マウス数を次表に示す。

4

以上の結果から、本発明によって得られた目的化合物はマウスL1210白血病に対して延命効果が高いことが認められ、顕著な抗白血病作用を有する。

次に、一般式(II)で示される本発明の出発物質であるゲンチアノースウレイド誘導体の製造法を参考例として示す。

### 参考例1

2'-[[[(2-クロロエチル)アミノ]カルボニル]アミノ]-2'-デオキシゲンチアノース〔化合物3, 一般式(II)でRが全て水素原子の場合〕の製造法

(1) 1',2,3,3',3'',4,4',4'',6',6''-デカ-O-アセチル-2'-[(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]-2'-デオキシゲンチアノース(化合物1)の製造法

乾燥ベンゼン5.0ml中に1',2,3,3',4,4',6'-ヘプタ-O-アセチルシ、糖1.1gを溶解した溶液を攪拌しつつ3,4,6-トリ-O-アセチル-2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-

6

デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロマイ  
ド 8.1 g を加える。次いで、シアン化銀(Ⅱ) 4.8  
g、および無水硫酸カルシウム(商品名、  
Drierite) 6 g を添加してから3時間加熱、還  
流する。

室温で一晩静置後、不溶物をろ去し、ろ液を  
クロロホルム 200 ml で希釈する。この溶液を  
水洗、次に無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮  
する。得られた残液をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー〔溶媒系：ベンゼン-アセトン  
(5:1)〕で精製するとガラス状物質として上  
記化合物 1 が得られる。さらにこれをエーテル  
で結晶化すると針状晶として上記化合物 1 が得  
られる。

収量：622 mg (収率 33%)

mp. : 96 ~ 98 °C

$[\alpha]_D^{24}$  : +48.6° (C 1.0, クロロホルム)

<sup>1</sup>H核磁気共鳴スペクトル(100-MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS):

0.194 (s, 3H, Ac), 1.96 (s, 3H, Ac),  
2.01 (s, 3H, Ac), 2.03 (s, 3H, Ac),

7

計算値：C, 48.98; H, 6.17; N, 2.20%

実験値：C, 48.69; H, 6.36; N, 2.49%

(3) 2'-[[[(2-クロロエチル)アミノ]カルボニル]  
アミノ]-2'-デオキシ-ゲンチアノース(化合物 3)  
の製造法

上記化合物 2, 362 mg を水素雰囲気(3.4  
kg/cm<sup>2</sup>)中、パラジウム・ブラック 100 mg の存  
在下、20%メタノール水溶液中で接触還元す  
る。触媒を分別後、溶液を濃縮すると、シロッ  
プ状残液が得られる。この残液をメタノール 6  
ml に溶解し、2-クロロエチルイソシアナート  
(0.1 ml)と氷冷攪拌下に反応させる。反応混合  
物より固体を濾過し、これを酢酸エチルで洗浄  
後、メタノール水溶液より再結晶して、上記化  
合物 3 を得る。

収量：188 mg (収率 54%)

mp. : 131 ~ 133 °C

$[\alpha]_D^{20}$  : +16.0° (C 1.0, 水)

元素分析値：

C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>16</sub>Cl·H<sub>2</sub>O (分子量 627.00) として

2.10 (s, 15H, 5×Ac), 2.14 (s, 3H, Ac),

4.70 (d, 1H, J=9.5 Hz, H-1'),

5.63 (d, 1H, J=3.5 Hz, H-1),

7.33 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

元素分析値：

C<sub>46</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>29</sub> (分子量 1089.99) として

計算値：C, 52.22; H, 5.62; N, 1.32%

実験値：C, 52.38; H, 5.63; N, 1.47%

(2) 2'-((ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2'-  
デオキシ-ゲンチアノース(化合物 2)の製造法

上記化合物 1, 285 mg を 0.02 M ナトリウ  
ムメトキシドメタノール溶液に溶解し、室温で  
1時間静置後イオン交換樹脂アンバーライト  
IR-120(H<sup>+</sup>)を用いてナトリウムイオンを除去し、  
ついて濃縮すると、吸湿性ガラス状固体として  
上記化合物 2 が得られる。

収量：179 mg (定量的)

$[\alpha]_D^{23}$  : +37° (C 0.5, メタノール)

元素分析値：

C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>17</sub> (分子量 637.61) として

8

計算値：C, 40.23; H, 6.27; N, 4.47; Cl, 5.65%

実験値：C, 40.28; H, 5.92; N, 4.33; Cl, 5.56%

参考例 2

デカ-0-アセチル-2'-[[[(2-クロロエチル)ア  
ミノ]カルボニル]アミノ]-2'-デオキシゲンチアノ  
ース〔化合物 4, 一般式(Ⅱ)で R が同時に全てアセチル基  
の場合〕の製造法

上記化合物 3, 26 mg を室温で無水酢酸 1 ml  
とピリジン 1 ml の混液中で 20 時間反応させる。  
この溶液を濃縮し、残液をエーテルと酢酸エチ  
ルから再結晶すると、上記化合物 4 が得られる。  
収量：36 mg (収率 86%)

mp. : 141 ~ 143 °C

$[\alpha]_D^{20}$  : +47.5° (C 0.80, クロロホルム)

元素分析値：

C<sub>41</sub>H<sub>57</sub>N<sub>2</sub>O<sub>26</sub>Cl (分子量 1029.37) として

計算値：C, 47.84; H, 5.58; N, 2.72; Cl, 3.44%

実験値：C, 47.97; H, 5.61; N, 2.75; Cl, 3.47%

以下に本発明を上記一般式(Ⅰ)の R が水素原子  
およびアセチル基の場合の実施例によりさらに

9

10

詳細に説明するがRが他のアシル基の場合もほぼ同様の操作によって製造し得ることは明らかであろう。

## 実施例1

2'-[[[(2-クロロエチル)ニトロソアミノ]カルボニル]アミノ]-2'-デオキシゲンチアノース〔化合物A、一般式(I)でRが全て水素原子の場合〕の製造法

上記化合物3, 100mgを酢酸2mlに溶解し、次いで亜硝酸ナトリウム20mgを氷冷下、攪拌しつつ添加する。1時間後、この反応液からイオン交換樹脂アンバーライトIR-120(H<sup>+</sup>)を用いてナトリウムイオンを除去する。樹脂を除去後、母液を減圧濃縮する。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄すると、淡黄色無定形吸湿性固体として上記化合物Aが得られる。

収量: 72mg(収率70.8%)

$[\alpha]_D^{25}$ : +3.1°(C 0.32, 水)

元素分析値:

C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>17</sub>Cl(分子量637.99)として、

11

2.01(s, 3H, Ac), 2.03(s, 3H, Ac),  
2.08(s, 3H, Ac), 2.11(s, 12H, 4×Ac),  
2.16(s, 3H, Ac), 3.48(t, 2H, J=6.2Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl),  
4.73(dd, 1H, J<sub>1,2</sub>=3.3Hz, J<sub>2,3</sub>=9.8Hz, H-2),  
4.87(d, 1H, J=8.6Hz, H-1'),  
4.95(t, 1H, J=9.5Hz, H-4又はH-4'),  
5.11(t, 1H, J=9.5Hz, H-4'又はH-4),  
5.56(d, 1H, J=4.0Hz, H-1),  
7.59(d, 1H, J=8.4Hz, NH)。

元素分析値:

C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>N<sub>3</sub>O<sub>27</sub>Cl(分子量1058.37)として

計算値: C, 46.53; H, 5.33; N, 3.97; Cl, 3.35%

実験値: C, 46.39; H, 5.49; N, 4.20; Cl, 3.29%。

出願人代理人 弁理士 鈴江 武彦

13

計算値: C, 39.53; H, 5.69; N, 6.59; Cl, 5.56%

実験値: C, 39.51; H, 5.64; N, 6.34; Cl, 5.30%。

## 実施例2

デカ-O-アセチル-2'-[[[(2-クロロエチル)ニトロソアミノ]カルボニル]アミノ]-2'-デオキシゲンチアノース〔化合物B、一般式(I)でRが全てアセチル基の場合〕の製造法

上記化合物4, 100mgをアセトン3mlに溶解したのち、氷冷攪拌下に三酸化窒素を吹込む。反応液を減圧濃縮して得られる淡黄色残渣をアセトンとイソプロピルエーテルで処理すると黄白色固体として上記化合物Bが得られる。

収量: 75mg(収率73%)

mp.: 69~72℃(分解)

$[\alpha]_D^{20}$ : +5.8°(C 0.45, クロロホルム)

赤外スペクトル:

1500cm<sup>-1</sup>(ニトロソ), 1540cm<sup>-1</sup>(NH)

1755cm<sup>-1</sup>(アセチル)

<sup>1</sup>H核磁気共鳴スペクトル(90MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS):

δ1.99(s, 3H, Ac), 2.00(s, 3H, Ac),

12